

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-279397

(43)Date of publication of application : 04.10.1994

(51)Int.Cl.

C07C323/52  
A61K 31/195  
A61K 31/195  
A61K 31/195  
A61K 31/195  
A61K 31/195

(21)Application number : 05-095132

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 31.03.1993

(72)Inventor : SATO YUZURU

SAGARA MIKIO

TOYODA TAKANORI

## (54) IMPROVER FOR AMINO ACID-BASED PERIPEHRAL NERVE DISORDER

### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject chemical useful for preventing, treating and improving peripheral nerve disorder, AIDS, ulcerative colitis, rheumatism, inflammation, etc., composition improving action on nerve transmission rate.scavenging action on radical, comprising a specific cysteine derivative.

CONSTITUTION: A cysteine derivative of the formula

(R1 is H or acetyl; R2 is H, lower alkyl; R3 is H or carboxymethyl) (e.g. N-acetylcysteine) or its

pharmacologically permissible salt as an active

ingredient is mixed with an excipient such as lactose,

corn starch or crystalline cellulose, a binder such as

polyvinyl alcohol, methyl cellulose or

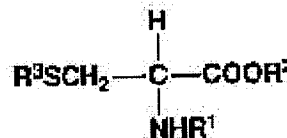
hydroxypropylmethyl cellulose, a disintegrator such as

starch or carboxymethyl cellulose, a lubricant such as magnesium stearate or talc and a flavor

such as cocoa powder or menthol and pharmaceutically manufactured to give the objective

improver for amino acidbased peripheral nerve disorder having improving action on nerve

transmission rate.scavenging action on radical.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-279397

(43)公開日 平成6年(1994)10月4日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 323/52		7419-4H		
A 6 1 K 31/195	A A P	9283-4C		
	A B D			
	A B G			
	A C J			

審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 6 頁) 最終頁に続く

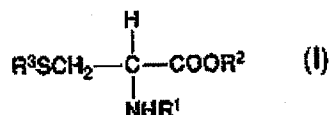
(21)出願番号	特願平5-95132	(71)出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22)出願日	平成5年(1993)3月31日	(72)発明者	佐藤 謙 宮城県仙台市青葉区貝ヶ森4丁目16番8号
		(72)発明者	相良 幹雄 宮城県仙台市青葉区上杉3丁目1番17号
		(72)発明者	豊田 隆雄 宮城県仙台市青葉区中山2丁目14番21号

(54)【発明の名称】 アミノ酸系末梢神経障害改善剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、後天性免疫不全症候群(エイズ)、潰瘍性大腸炎、クローン病(Crohn病)、腎症、リウマチ、炎症などの病変に対する、神経伝達速度改善作用・ラジカルスカベンジ作用に基づく予防・治療・改善剤を提供する。

【構成】 下記一般式(I)で表されるシステイン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする末梢神経障害改善剤。

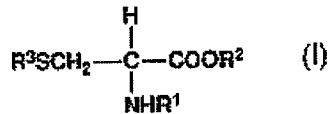


【式中R<sup>1</sup>は水素原子またはアセチル基を、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子またはカルボキシメチル基を意味する。】

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で表されるシステイン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする末梢神経障害改善剤。

## 【化1】



【式中R<sup>1</sup>は水素原子またはアセチル基を、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子またはカルボキシメチル基を意味する。】

【請求項2】 化合物(I)がN-アセチルシステインである請求項1記載の末梢神経障害改善剤。

【請求項3】 糖尿病性末梢神経障害改善剤である請求項1または2記載の末梢神経障害改善剤。

【請求項4】 後天性免疫不全症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、腎症、腎炎、リウマチ、炎症からなる群より選ばれた疾患の予防・治療・改善剤である請求項1ないし3記載の末梢神経障害改善剤。

【請求項5】 請求項1記載の化合物(I)またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする神経伝達速度改善作用が有効な疾患の予防・改善・治療剤。

【請求項6】 請求項1記載の化合物(I)またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするラジカルスカベンジ作用が有効な疾患の予防・改善・治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、後天性免疫不全症候群（エイズ）、潰瘍性大腸炎、クローン病（Crohn病）、腎症、腎炎、リウマチ、炎症などの病変に対する、神経伝達速度改善作用・ラジカルスカベンジ作用に基づく予防・治療・改善剤に関する。

## 【0002】

【発明の背景】末梢神経障害（ニューロパシー；neuropathy）は、遺伝、外傷、中毒、炎症、代謝異常、悪性腫瘍、末梢神経腫瘍圧迫などの多彩な原因に基づき、知覚障害、運動障害、筋緊張低下、反射消失、自律神経障害などの症状を呈する疾患である。その頻度は神経内科を受診する患者の中では、脳血管障害に次いで多く、その治療に広く有効な薬剤が求められている。診断にあたっては、自覚症状の訴えに加え、神経学的検査および生化学検査を行って総合的に判断される。その際に神経学的検査としては、末梢神経伝達（伝導）速度、針筋電図、脳液検査、腓腹神経生検などが行われるが、患者に与える苦痛がより少ない非侵襲的検査が望ましく、末梢神経伝達速度が一般的に利用されている。

【0003】神経伝達速度は、神経の興奮が伝達（伝導）する速度であり、一般的には軸索の太さに比例し加

齢と共に低下するが、末梢神経障害においては著しく低下し、診断にあたり重要な指標となる。このため神経伝達速度は神経機能の客観的指標としては最も信頼されており、また末梢神経障害の進行と神経伝達速度の低下も比例すると考えられており、しびれや疼痛等の臨床症状との相関性も報告されている[ランセットII(Lancet I), 758-762, 1983.]。従って末梢神経障害の治療にあたっては、自覚症状の改善に加え、障害度の客観的指標である神経伝達速度の改善が、基本的に必須と考えられている。

【0004】このような背景から、自覚症状改善作用と神経伝達速度改善作用を合わせ持つ末梢神経障害改善剤が求められてきた。

## 【0005】

【従来技術】国内において末梢神経障害改善剤として、現在許可されているのは、メコバラミン（メチルビタミンB<sub>12</sub>）およびエパルレスタット(Epalrestat)の2品のみであり、その薬理効果は、ホルモン・メタボリズム・リサーチ(Horm. Metab. Res.), 20(11), 717-18, 1988.あるいは現代医療, 18(増III), 449-466, 1986.等にそれぞれ記載されている。

【0006】一方開発途上にあるものとしてはアルドース還元酵素阻害剤が圧倒的に多い。これは、糖尿病においては高血糖状態が続くことによりブドウ糖から果糖に至るポリオール代謝経路が亢進し、末梢神経組織内にソルビトールが蓄積して神経伝達機能障害が起こると考えられており[アメリカン・レビュー・オブ・メディスン(Am. Rev. Med.), 26, 521, 1975.など]。このポリオール代謝経路における律速酵素であるアルドース還元酵素の阻害剤が有効と推定されるためである。上記エパルレスタット以外に具体的には、例えば下記のことを挙げることができる。

(1) パナルレスタット(Panalrestat) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Br. J. Pharmacol.), 107(4), 939-44, 1992.; ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(J. Clin. Invest.), 85(5), 1410-20, 1990.など]

(2) SNK-860 [メタボリズム・クリニカル・エクスペリメント(Metab. Clin. Exp.), 41(10), 1081-6, 1992.]

(3) イミレスタット(Imrestat) [ディアベトロジー(Diabetologia), 34(6), 397-401, 1991.]

(4) ソルビニール(Sorbinil) [ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(New Eng. J. Med.), 319(9), 548-555.; ディアベトロジー(Diabetologia), 29(3), 168-74, 1986.; ディアベテス(Diabetes), 31(9), 9-94, 1982.など]

(5) スタチル(Statil) [糖尿病, 33(6), 485-7, 1990.; メタボリズム・クリニカル・エクスペリメント(Metab. Clin. Exp.), 41(7), 778-82, 1992.など]

【0007】アルドース還元酵素阻害剤以外で開発中の

先行技術は少ないが、以下の化合物も挙げることができる。

(1) 4-メチルカテコール [エクスベリメンタル・ニューロロジー(Exp.Neurol.),115(2),292-6,1992.]

(2) ガングリオシド(Ganglioside) [アーシーブ・インターナショナル・ド・ファーマコダイナミー・エ・ド・セラピー(Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.),287(2),211-23,1987.]

(3) シ克蘭デレート(Cyclandelate), [アクタ・ニューロロジー・スカンジナビア(Acta Neurol.Scand.), 84,483-486,1991.]

【0008】

【本発明が解決しようとする問題点】前記のように、国内においてはメコバラミン(メチルビタミンB<sub>12</sub>)およびエパルレスタット(Epalrestat)の2品が、末梢神経障害改善剤として許可されているが、メコバラミンの神経伝達速度改善作用は強力な部類とは言えず、自覚症状の改善が中心となる。

【0009】一方エパルレスタットの神経伝達速度改善作用は、統計学的にも臨床上也有意な作用であり有用な薬剤と言えるが、前述のようにその作用機序はアルドース還元酵素阻害に基づくため、糖尿病性を除く他の末梢神経障害に対しては無効である。末梢神経障害において糖尿病性が占める割合は少なくはないが、最初に述べたように、末梢神経障害は、遺伝、外傷、中毒、炎症、代謝異常、悪性腫瘍、末梢神経腫瘍圧迫などの多彩な原因に基づく病態であり、幅広い対象に臨床上的有効性が求められる。従ってエパルレスタットに加え、他の多くの開発中のアルドース還元酵素阻害剤についても、その作用機序から同様に、適応症は糖尿病性末梢神経障害に限定され、広く末梢神経障害すべてに対する有効性を期待することはできない。

【0010】また4-メチルカテコールは神経成長因子(NGF)の産生促進剤であるが、構造的に、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン等の神経伝達物質と類似しており、依然として神経伝達物質受容体との親和性を有する。このため神経成長因子の産生促進に基づく神経伝達速度改善作用以外にも、神経興奮作用、心臓作用などの多くの薬理作用が同時に発現し、医薬品としての臨床応用は非常に難しいと言える。

【0011】ガングリオシドはウシの脳から抽出された糖脂質であり、神経細胞の再生・分化・新生に関与し、神経繊維の再生促進作用がある。しかし経口投与では吸収されず、静脈内投与では速やかに代謝されるため、投与経路が筋肉内注射に限定され、長期間投与には向かない欠点がある。

【0012】シ克蘭デレートは、脳・末梢血流促進剤として既に許可され臨床応用されている薬剤であるが、血液の流動性(レオロジー)を改善するため、末梢神経に対する血液循環量を増加させ、神経伝達速度改善作用

を発現すると期待された。しかし、プラセボ(偽薬)を比較対象とする二重盲検試験を糖尿病患者に実施した結果、その有効性を見出すことはできなかった。[アクタ・ニューロロジー・スカンジナビア(Acta Neurol.Scand.), 84,483-486,1991.]

【0013】このように、アルドース還元酵素阻害剤を中心とする、糖尿病性末梢神経障害に限定された末梢神経障害改善剤はあるが、対象を限定されず、他の多くの原因に基づく幅広い末梢神経障害に対しても有効な薬剤はないのが現状である。このため、臨床で有用性の高い医薬品が強く望まれていた。

【0014】

【課題を解決するための手段】N-アセチルシステインは、気道粘液溶解剤(去痰剤)として、これまで長年臨床使用されている化合物であるが、ラジカルスカベンジ作用を有するグルタチオン(Glutathione)の生合成前駆体でもあり、マウスを用いた実験において腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )の産生を抑制すること、および糖尿病状態においては生体内のグルタチオン産生が低下することがすでに知られている[セルラー・イムノロジー(Cellular Immunology), 140,390-399,1992.など]。従って糖尿病においては腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )の産生が亢進していると考えられ、本発明者らは自然発症糖尿病ラットにおいて、内因性腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )の産生が亢進していることを確認し、報告した[クリニカル・イムノロジー・アンド・イムノパソロジー(Clin.Immunol.Immunopathol.),62,258,1992.]。

【0015】内因性腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )は、血管内皮増殖作用や逆の血管内皮障害作用等の薬理作用を有しており、糖尿病性合併症を促進すると考えられている。これより糖尿病性細小血管障害や大血管障害などに対する、N-アセチルシステインの有効性が期待されてきた。しかし末梢神経障害に対する有効性はこれまで全く知られていなかった。

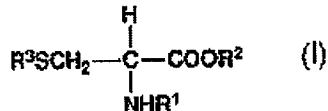
【0016】本発明者らは長年N-アセチルシステインの薬理作用について研究を行ってきたが、意外にも本発明化合物(I)は神経伝達速度改善作用も有することを、初めてin vivo 実験で見出し本発明を完成した。本発明にかかるシステイン誘導体(I)は、アルドース還元酵素阻害剤とは作用機序が全く異なるため、幅広い末梢神経障害に対して有効である。

【0017】従って本発明の目的は、臨床的有用性が高く、対象の広い末梢神経障害剤を提供することにある。具体的には一般式(I)で表されるシステイン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする、末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、後天性免疫不全症候群(エイズ)、潰瘍性大腸炎、クローン病(Crohn病)、腎症、腎炎、リウマチ、炎症などの病変に対する、神経伝達速度改善作用・ラジカルスカベンジ作用に基づく予防・治療・改善剤に関する。

【0018】次に本発明にかかるシステイン誘導体は、下記一般式(I)で表される。

【0019】

【化2】



【0020】式中R<sup>1</sup>は水素原子またはアセチル基を、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子またはカルボキシメチル基(-CH<sub>2</sub>COOH)を意味する。

【0021】R<sup>1</sup>における低級アルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、アミル基、ヘキシル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基を挙げることができる。

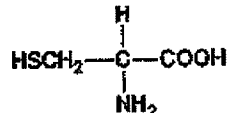
【0022】また本発明にかかるシステイン誘導体は不斉炭素原子を1個有し、それぞれ2種類の光学異性体が存在するが、本発明においては限定されず、D-体またはL-体のいずれでもよく、また両者の混合物であってもよい。

【0023】またこれらの化合物の中でも好ましい化合物の1例としては、下記化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物には限定されない。

【0024】(1) システイン

【0025】

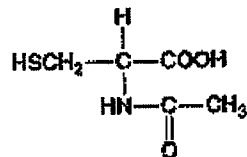
【化3】



【0026】(2) N-アセチルシステイン

【0027】

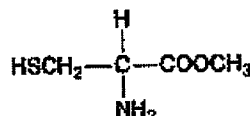
【化4】



【0028】(3) メチルシステイン

【0029】

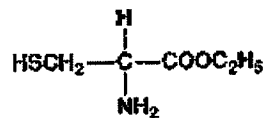
【化5】



【0030】(4) エチルシステイン

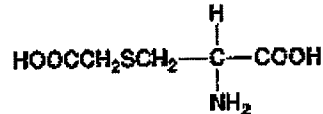
【0031】

【化6】



【0032】(5) カルボキシメチルシステイン

【化7】



【0033】さらに薬理学的に許容できる塩とは、本発明化合物と塩を形成可能なものであれば限定されない。

が、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩、アンモニウム塩、メチルアミン塩、ジエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩などのアミンの付加塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩などの無機酸の付加塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸の付加塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩などの有機酸の付加塩などを挙げることができる。

【0034】なお本発明化合物(I)は、医薬、化粧品、食品、化成品、工業原料等として広く市販されており、容易に入手可能である。

【0035】投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、緩衝錠剤、カプセル剤などの経口製剤および注射製剤が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤組体を用いて常法により製造することができる。

【0036】すなわち経口製剤を製造するには、化合物(I)と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、緩衝錠剤、カプセル剤等とする。

【0037】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着

色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ油、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

【0038】本発明における化合物(I)の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症などによって異なり限定されず、また製剤によっても異なるが、通常成人1日あたり10~4500mgであり、好ましくは50~3000mgであり、さらに好ましくは100~1500mgであり、これを経口、または静脈内投与する。

【0039】次に本発明化合物の代表例として、N-アセチル-L-システインおよびエバレルスタットの

N-アセチル-L-システインおよびエバレルスタットの静脈内投与した際の急性毒性LD<sub>50</sub>。(mg/kg)

動物種	マウス (ICR系) ♂	ラット (SD系) ♂
N-アセチル-L-システイン	3,800	2,550
エバレルスタット	0.225	0.225

【0043】表から明らかなように、本発明化合物のLD<sub>50</sub>値は静脈内投与での試験結果としては非常に高く、極めて安全性が高いことが明らかである。さらに前述のように、本化合物は気道粘液溶解剤(去痰剤)として、これまで長年臨床使用されている実績があり、重篤な副作用は報告されていない。従って臨床における安全性は、すでに確立した化合物と言える。

【0044】次に本発明を具体的に説明するため、発明の効果として以下に実験例を掲げる。

【0045】

【発明の効果】

【0046】(方法)6週齢のウイスター(Wistar)/イマイト雄ラット2匹(体重、約200g)の尾静脈からストレプトゾトシン(50mg/Kg)を投与して糖尿病ラットを作成した。糖尿病ラットを2群[A群(n=13)、C群(n=12)]に分け、また計22匹の対照群も2群[B群(n=11)、D群(n=11)]に分け、A群とB群には本発明化合物の代表例として、N-アセチル-L-システイン(50mg/匹/日)を水に溶解して投与した。2週ごとに体重、血糖値、神経伝達速度を測定し比較した。神経伝達速度は、エーテル麻酔下に左座骨神経を膝窩部および後脛骨神経を外頸部で刺激を与え、誘発筋電図を足底部趾間より導出し、複合筋活動電位(Compound muscle action potential)(CMAP)を記録した。これより立ち上がり時間を求め、近位および遠位の距離を潜時の差で除し伝達速度を求めた。表2に各群の構成内容を示す。

【0047】

【表2】

\*セチル-L-システインの急性毒性試験結果を示す。

【0040】

【急性毒性試験】

(方法)7~8週齢のSlc:SD系ラットおよびICR系マウスをそれぞれ雌雄各5匹用い、静脈内投与による単回投与毒性試験を実施した(媒体:生理食塩水)。

【0041】(結果)LD<sub>50</sub>値(mg/Kg)を下表にまとめる。また比較対照データとして、現在国内において許可されている末梢神経障害改善剤である、エバレルスタットのLD<sub>50</sub>値(mg/Kg)も記載した。

【0042】

【表1】

各投与群の構成一覧表

群	糖尿病	N-アセチル-L-システイン	匹数
A	+	+	13
B	-	+	11
C	+	-	12
D	-	-	11

【0048】(結果)

(1) 神経伝達速度

本実験における、各群の神経伝達速度の経時変化を、図1に示した。

【0049】

【図1】

【0050】本発明化合物の代表例であるN-アセチル-L-システインを投与した群(A群とB群)はコントロール群(D群)と同程度の神経伝達速度を維持しており、N-アセチル-L-システインを投与しなかった糖尿病群(C群)と比較して有意に高かった。図1から、糖尿病ラットにおいて本発明化合物は神経伝達速度の低下を抑制し、末梢神経障害の予防・治療・改善効果を有することが明らかである。

【0051】(2) 血糖値

本実験における、各群の血糖値の経時変化を、図2に示した。

【0052】

【図2】

【0053】図2から明らかなように、糖尿病群(A

群、(群)の血糖値は、非糖尿病群(B群、C群)と比較して有意に高く、本発明化合物の代表例であるN-アセチル-L-システインの投与は血糖値に影響を与えなかった。この結果は本発明化合物が、糖尿病の改善に基づかない別の作用機序により神経伝達速度を改善していることを示唆しており、機序の1つとして、本発明化合物(I)のラジカルスカベンジ作用が関与していることが考えられる。

#### 【0054】(3) 体重

本実験における、各群の体重の経時変化を、図3に示した。

【0055】

\*【図3】

【0056】図3から明らかなように、N-アセチル-L-システイン投与群は時間と共に体重が増加しており、毒性学的な変化は認められなかった。

【0057】

【図面の簡単な説明】

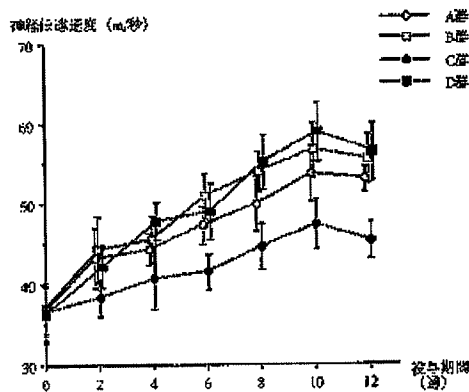
【図1】 各群の神経伝達速度の経時変化を比較した図である。(各群とも、平均±標準偏差で示す)

【図2】 各群の血糖値の経時変化を比較した図である。(各群とも、平均±標準偏差で示す)

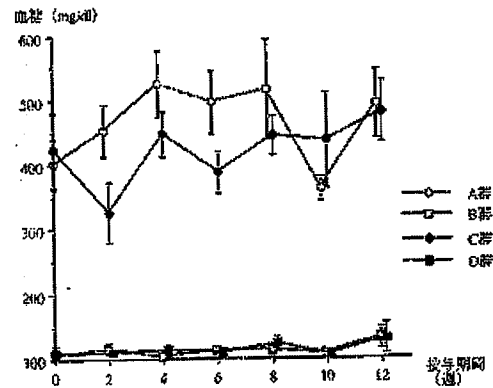
【図3】 各群の体重の経時変化を示した図である。

\*(各群とも、平均±標準偏差で示す)

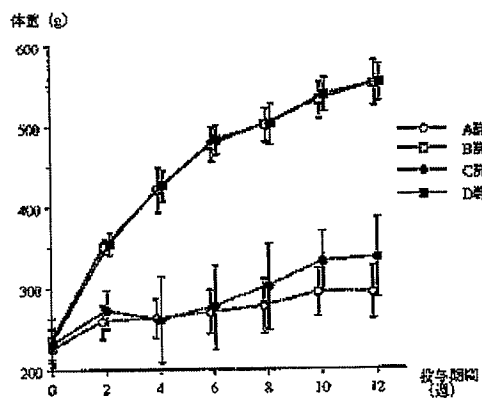
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A61K 31/195

識別記号

ACL

片内整理番号

FI

技術表示箇所

特開平6-279397

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
【部門区分】第3部門第2区分  
【発行日】平成13年2月13日(2001. 2. 13)

【公開番号】特開平6-279397  
【公開日】平成6年10月4日(1994. 10. 4)  
【年号号数】公開特許公報6-2794  
【出願番号】特願平5-95132  
【国際特許分類第7版】

C07C 323/52  
A61K 31/195 AAP  
ABD  
ABG  
ACJ  
ACL

【F I】  
C07C 323/52  
A61K 31/195 AAP  
ABD  
ABG  
ACJ  
ACL

【手続補正書】  
【提出日】平成12年3月9日(2000. 3. 9)  
【手続補正1】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0017  
【補正方法】変更  
【補正内容】  
【0017】従って本発明の目的は、臨床的有用性が高く、対象の広い末梢神経障害改善剤を提供することにあ

る。具体的には一般式(I)で表されるシステイン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする、末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、後天性免疫不全症候群(エイズ)、潰瘍性大腸炎、クローン病(Crohn病)、腎症、腎炎、リウマチ、炎症などの病変に対する、神経伝達速度改善作用・ラジカルスカベンジ作用に基づく予防・治療・改善剤に関する。



(19) Japan Patent  
Office (JP)

(12) Japanese  
Patent Laid-Open  
Application  
Publication (A)

(11) Patent Laid-Open  
Application

No. 6-279397

(43) Date of publication  
of application:  
October 4, 1994

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	Identification Symbol	Internal File No.	FI	Technical Field
C 07 C 323/52		7419-4H		
A 61 K 31/195	AAP	9283-4C		
	ABD			
	ABG			
	ACJ			

Request for Examination: Unrequested  
Number of Claims: 6 FD (6 pages in all)

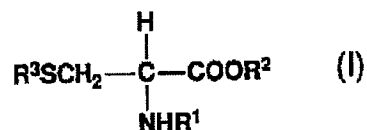
Continued to the last page

(21) Application No. 5-95132	(71) Applicant: 000000217 Eisai Co., Ltd. 6-10, Koishikawa 4- chome, Bunkyo-ku, Tokyo
(22) Filing Date: March 31, 1993	(72) Inventor: Yuzuru Sato 16-8, Kaigamori 4- chome, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi
	(72) Inventor: Mikio Sagara 1-17, Kamisugi 3- chome, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi
	(72) Inventor: Takayoshi Toyota 14-21, Nakayama 2- chome, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi

[Title of the Invention] Amino Acid Peripheral Neuropathy-improving Agent

[Abstract] (Amended)

The present invention relates to an agent for preventing, treating and/or improving pathologies such as peripheral neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), ulcerative colitis, Crohn's disease, nephropathy, rheumatism, and inflammation, based on the nerve conduction velocity-improving action and the radical scavenging action. The agent is a peripheral neuropathy-improving agent comprising as an active ingredient a cysteine derivative represented by the general formula (I):



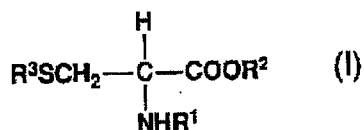
(wherein R<sup>1</sup> means a hydrogen atom or an acetyl group; R<sup>2</sup> means a hydrogen atom or a lower alkyl group; and R<sup>3</sup> means a hydrogen atom or a carboxymethyl group.) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

[Claims]

[Claim 1]

A peripheral neuropathy-improving agent comprising as an active ingredient a cysteine derivative represented by the general formula (I):

[Formula 1]



(wherein R<sup>1</sup> means a hydrogen atom or an acetyl group; R<sup>2</sup> means a hydrogen atom or a lower alkyl group; and R<sup>3</sup> means a hydrogen atom or a carboxymethyl group.) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

[Claim 2]

The peripheral neuropathy-improving agent according to claim 1, wherein the compound (I) is N-acetylcysteine.

[Claim 3]

The peripheral neuropathy-improving agent according to claim 1 or 2, wherein the agent is a diabetic peripheral neuropathy-improving agent.

[Claim 4]

The peripheral neuropathy-improving agent according to any one of claims 1 to 3, wherein the agent is an agent for preventing, treating and/or improving a disease selected from the group consisting of acquired immunodeficiency syndrome, ulcerative colitis, Crohn's disease, nephropathy, nephritis, rheumatism, and inflammation.

[Claim 5]

An agent for preventing, treating and/or improving a disease against which an action of improving a nerve conduction velocity is effective, comprising as an active ingredient the compound (I) or the pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1.

[Claim 6]

An agent for preventing, treating and/or improving a disease against which a radical scavenging action is effective, comprising as an active ingredient the compound (I) or the pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application Field]

The present invention relates to an agent for preventing, treating, and/or improving pathologies such as peripheral neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), ulcerative colitis, Crohn's disease, nephropathy, nephritis, rheumatism, and inflammation, based on the nerve conduction velocity-improving action and radical scavenging action thereof.

[0002]

[Background of the Invention]

Peripheral neuropathy is a disease showing sensory disturbance, dyskinesia, hypotonia, areflexia, dysautonomia, or the like from any of various causes including heredity, injury, poisoning, inflammation, metabolic anomaly, malignant tumor, and tumor compression of peripheral nerve. The frequency of the disease is second highest after that of cerebrovascular disease among

patients visiting the department of neurology; there is a need for an agent widely effective in the treatment thereof. In the diagnosis, neurologic and biochemical examinations are performed, and the results thereof are considered in addition to complaints of subjective symptoms to make a comprehensive determination. Examples of the neurologic examination conducted here include peripheral nerve conduction (transmission) velocity, needle electrode examination, cerebrospinal fluid examination, and sural nerve biopsy. However, preferred is a non-invasive examination in which patients suffer from less pain; thus, the peripheral nerve conduction velocity is commonly used.

[0003]

The nerve conduction velocity is a velocity at which neural excitation is conducted (transmitted); generally, it is proportional to the thickness of axons and decreases with aging. However, the velocity markedly lowers for peripheral neuropathy and therefore provides an important indication in the diagnosis thereof. For that reason, the nerve conduction velocity is most trusted as an objective indication of nerve function. In addition, the peripheral neuropathy is considered to progress with a decrease in the nerve conduction velocity; a correlation has also been reported between the velocity and clinical symptoms such as numbness and pain (Lancet II, 758-762, 1983). Thus, in treating peripheral neuropathy, it is thought to be basically essential to improve the nerve conduction velocity as an objective indication of the degree of the disturbance in addition to subjective symptoms.

[0004]

Against such a background, there has been a need for a peripheral neuropathy-improving agent combining an action of improving subjective symptoms and an action of improving the nerve conduction velocity.

[0005]

[Conventional Art]

Only two products, mecobalamin (methylvitamin B<sub>12</sub>) and epalrestat, are currently approved as peripheral neuropathy-improving agents in Japan. Pharmacological effects thereof are described, for example, in Horm. Metab. Res. 20 (11): 717-18, 1988 and Gendai Iryo 18 (Extra No. III): 449-466, 1986, respectively.

[0006]

Peripheral neuropathy-improving agents under development are predominantly aldose reductase inhibitors. This is because: in diabetes it is considered that a state of hyperglycaemia persists to stimulate the polyol metabolic pathway leading from glucose to fructose to accumulate sorbitol in peripheral nerve tissue to cause nerve conduction dysfunction (Am. Rev. Med. 26: 521, 1975, etc.); and an inhibitor of aldose reductase as a rate-limiting enzyme in the polyol metabolic pathway is estimated to be effective against the dysfunction. In addition to epalrestat, specific examples of the inhibitor include the following;

- (1) Panalrestat (Br. J. Pharmacol., 107 (4): 939-44, 1992; and J. Clin. Invest., 85 (5): 1410-20, 1990),
- (2) SNK-860 (Metab. Clin. Exp., 41 (10), 1081-6, 1992),
- (3) Imirestat (Diabetologia, 34 (6): 397-401, 1991),
- (4) Sorbinil (New Eng. J. Med., 319 (9): 548-555; Diabetologia, 29 (3): 168-74, 1986; and Diabetes, 31 (9): 789-94, 1982, etc.), and

(5) Statil (Tonyoby, 33 (6): 485-7, 1990; and Metab. Clin. Exp., 41 (7): 778-82, 1992).

[0007]

There are not many prior art peripheral neuropathy-improving agents under development other than aldose reductase inhibitors; examples thereof include the following;

- (1) 4-Methylcatechol (Exp. Neurol., 115 (2): 292-6, 1992),
- (2) Ganglioside (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 287 (2): 211-23, 1987), and
- (3) Cycandelate (Acta Neurol. Scand., 84: 483-486, 1991).

[0008]

[Problems to be Solved by the Invention]

As described above, the two products, mecobalamin (methylvitamin B<sub>12</sub>) and epalrestat, are approved as peripheral neuropathy-improving agents in Japan. However, the nerve conduction velocity-improving action of mecobalamin cannot be said to be categorized as 'strong' and centers on the improvement of subjective symptoms.

[0009]

Epalrestat has a statistically and clinically significant nerve conduction velocity-improving action and can be said to be a useful agent. However, this agent is ineffective against peripheral neuropathy except that of diabetic origin because its action mechanism is based on aldose reductase inhibition. In peripheral neuropathy, the proportion of that of diabetic origin is not small, but, as described at the start, peripheral neuropathy is a pathologic condition based on any of various causes including heredity, injury, poisoning, inflammation,

metabolic anomaly, malignant tumor, and tumor compression of peripheral nerve. Therefore, there is a need for clinical effectiveness against a wide range of peripheral neuropathies. Thus, in addition to epalrestat, many other aldose reductase inhibitors under development will also have indications limited to diabetic peripheral neuropathy because of their action mechanism and cannot be expected to be widely effective against all peripheral neuropathies.

[0010]

4-Methylcatechol, which is an agent for promoting the production of nerve growth factor (NGF), is structurally similar to neurotransmitters such as dopamine, noradrenalin and adrenalin and still has affinity to neurotransmitter receptors. Thus, this agent simultaneously exhibits many pharmacological actions such as a neuroexcitatory and cardiac action and a vascular action in addition to a nerve conduction velocity-improving action based on the promotion of nerve growth factor production; it can be said to be extremely difficult to clinically apply the agent as a medicine.

[0011]

Ganglioside is a glycolipid extracted from bovine brain, takes part in the regeneration, differentiation and neogenesis of nerve cells, and has an action of promoting the regeneration of nerve fibers. However, this agent can be administered only through intramuscular injection because it is not absorbed when orally given and rapidly metabolized when intravenously administered; thus, it has the shortcoming of being unsuitable for long-term administration.

[0012]



Cyclandelate, an agent already approved and clinically applied as a cerebral and peripheral blood flow-accelerating agent, was expected to increase the amount of blood circulation to the peripheral nerve to exhibit an action of improving the nerve conduction velocity because it improved blood fluidity (rheology). However, a placebo-controlled double blind study in diabetic patients could not find the efficacy of the agent (Acta Neurol. Scand., 84: 483-486, 1991).

[0013]

Aldose reductase inhibitors and other peripheral neuropathy-improving agents are thus present whose indication is limited to diabetic peripheral neuropathy. However, at present, there exists no agent which is effective even against a wide range of peripheral neuropathies from many other causes without the above limitation. Thus, there has been strongly desired a medicine having high clinical usefulness in the disease.

[0014]

[Means for Solving the Problems]

N-acetylcysteine, which is a compound having long been clinically used as an airway mucolytic (expectorant), is also a biosynthetic precursor of glutathione having a radical scavenging action and has already been known to suppress the production of tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) in an experiment using mice; the in vivo production of glutathione has also been known to be reduced in a diabetic state (Cellular Immunol., 140: 390-399, 1992, etc.). Therefore, the production of tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) is probably enhanced in diabetes; the present inventors have confirmed and reported that the production of endogenous tumor

necrosis factor (TNF $\alpha$ ) is enhanced in spontaneous diabetic rats (Clin. Immuno. Immunopathol., 62: 258, 1992).

[0015]

Endogenous tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) has pharmacological actions such as an action of proliferating vascular endothelial cells and vice versa, that is, an action of damaging vascular endothelial cells, and is considered to promote diabetic complications. From this, N-acetylcysteine has been expected to have efficacy against diabetic microangiopathy, macroangiopathy, and the like. However, this agent has previously been quite unknown to have efficacy against peripheral neuropathy.

[0016]

The present inventors who have long studied the pharmacological action of N-acetylcysteine have first found in an in vivo experiment that the compound (I) of the present invention surprisingly also has a nerve conduction velocity-improving action, thereby accomplishing the present invention. The cysteine derivative (I) according to the present invention is effective against a wide range of peripheral neuropathies because it has an action mechanism completely different from that of aldose reductase inhibitors.

[0017]

Thus, an object of the present invention is to provide a peripheral neuropathy-improving agent which has high clinical usefulness and targets a wide range of peripheral neuropathies. Specifically, the present invention relates to an agent for preventing, treating, and/or improving pathologies such as peripheral neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, acquired

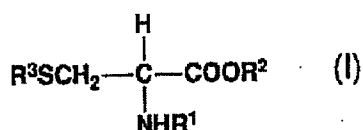
immunodeficiency syndrome (AIDS), ulcerative colitis, Crohn's disease, nephropathy, nephritis, rheumatism, and inflammation, based on the nerve conduction velocity-improving action and the radical scavenging action, which comprises a cysteine derivative represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

[0018]

The cysteine derivative according to the present invention is represented by the following general formula (I).

[0019]

[Formula 2]



[0020]

In the formula,  $\text{R}^1$  means a hydrogen atom or an acetyl group;  $\text{R}^2$  means a hydrogen atom or a lower alkyl group; and  $\text{R}^3$  means a hydrogen atom or a carboxymethyl group ( $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ).

[0021]

Examples of the lower alkyl group for  $\text{R}^2$  can include  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_6$  alkyl groups such as a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, an i-propyl group, an n-butyl group, an i-butyl group, a t-butyl group, an amyl group, and a hexyl group.

[0022]

The cysteine derivative according to the present invention has one asymmetric carbon atom; there exist two optical isomers. According to the present invention, however, the derivative is not

limited to one of these isomers and may be a D-isomer, an L-isomer, or a mixture thereof.

[0023]

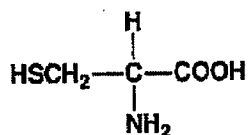
Specific examples of a preferred compound among these compounds include the following compounds. However, the present invention is not limited to the compounds.

[0024]

(1) Cysteine

[0025]

[Formula 3]

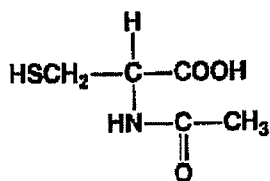


[0026]

(2) N-Acetylcysteine

[0027]

[Formula 4]

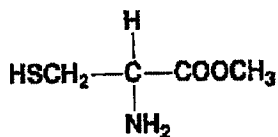


[0028]

(3) Methylcysteine

[0029]

[Formula 5]

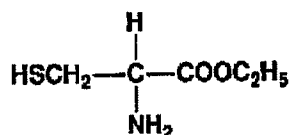


[0030]

(4) Ethylcysteine

[0031]

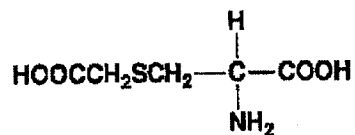
[Formula 6]



[0032]

(5) Carboxymethylcysteine

[Formula 7]



[0033]

In addition, the "pharmacologically acceptable salt" is not limited provided that it can form a salt with a compound of the present invention. Examples thereof include alkali metal addition salts such as sodium and potassium salts; alkali earth metal addition salts such as calcium and magnesium salts; amine addition salts such as ammonium, methylamine, diethylamine, cyclohexylamine and ethanolamine salts; inorganic acid addition salts such as hydrochlorides, sulfates, nitrates, hydrobromides, hydroiodides, perchlorates, and phosphates; sulfonic acid addition salt such as methanesulfonates, benzenesulfonates, and p-toluenesulfonates; and organic acid addition salts such as oxalates, maleates, fumarates, and succinates.

[0034]

The compound (I) of the present invention can be easily obtained since it is widely commercially available as a medicine, cosmetic, food, chemical product, industrial raw material, or the like.

[0035]

Dosage forms thereof include, for example, oral formulations such as powders, fine granules, granules, tablets, coated tablets, and capsules, and injections. In the formulation, a formulation carrier can be used for production by an ordinary method.

[0036]

Specifically, to produce an oral formulation, the compound (I) is subjected to the addition of an excipient and optionally additives such as a binder, a disintegrator, a lubricant, a coloring agent, and a flavoring agent, followed by making powders, fine granules, granules, tablets, coated tablets, capsules, or the like by an ordinary method.

[0037]

Examples of the excipient used include lactose, corn starch, white soft sugar, glucose, mannitol, sorbitol, crystalline cellulose, and silicon dioxide. Examples of the binder used include polyvinyl alcohol, polyvinyl ether, methylcellulose, ethylcellulose, gum arabic, tragacanth, gelatin, shellac, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polypropyleneglycol-polyoxyethylene block polymer, and meglumine. Examples of the disintegrator used include starch, agar, powdered gelatin, crystalline cellulose, calcium carbonate, sodium hydrogencarbonate, calcium citrate, dextrin, pectin, and carboxy methylcellulose calcium. Examples of the

lubricant used include magnesium stearate, talc, polyethylene glycol, silica, and hydrogenated vegetable oil. Examples of the coloring agent used include colorants, the addition of which to pharmaceuticals is approved. Examples of the flavoring agent used include powdered cocoa, menthol, aromatic powder, peppermint oil, Borneo camphor, and powdered cinnamon bark. Off course, the tablets and granules can be safely subjected to coating with sugar and optionally other proper coatings.

[0038]

The clinical dosage of the compound (I) according to the present invention varies depending on the medical condition, severity, age, and complications, is not limited, and depends on the formulation; however, the compound is typically administered at an oral or intravenous dose of 10 to 4,500, preferably 50 to 3,000, more preferably 100 to 1,500 mg/day for each adult.

[0039]

The results of acute toxicity test of N-Acetyl-L-cysteine as a typical example of the compound of the present invention is then given.

[0040]

[Acute Toxicity Test]

Methods: Single dose toxicity tests by intravenous administration were carried out in 7- to 8-week old Slc:SD rats (5 males and 5 females) and ICR mice (5 males and 5 females) (vehicle; saline).

[0041]

Results: The following table describes LD<sub>50</sub> values (mg/kg). The LD<sub>50</sub> values (mg/kg) of epalrestat, a peripheral neuropathy-

improving agent currently approved in Japan, were also described as reference data.

[0042]

[Table 1]

Acute Toxicity LD50 (mg/kg) of Intravenous  
N-Acetyl-L-cysteine or Epalrestat

Animal Species	Mouse (ICR ) ♂	Rat (SD ) ♂
N-Acetyl-L-cysteine	3,800	2,550
Epalrestat	0.225	0.225

[0043]

The table shows that the LD<sub>50</sub> values of the compound of the present invention are very high for the results of tests by intravenous administration, indicating a very high safety of the compound. In addition, as described above, the present compound has a track record of having been clinically used as an airway mucolytic (expectorant) for many years and has not been reported to have serious side effects. Thus, the compound can be said to be a compound whose safety has already been clinically established.

[0044]

To specifically explain the present invention, experimental examples are then described below as advantages of the invention.

[0045]

[Advantages of the Invention]

[0046]



Methods: Streptozotocin (60 mg/kg) was administered to 25 Wistar/Imaichi male rats aged 6 weeks (body weight: about 200 g) through the tail veins thereof to prepare diabetic rats. The diabetic rats were divided into 2 groups (group A (n = 13) and group C (n = 12)); a control group consisting of total 22 rats was also divided into 2 groups (group B (n = 11) and group D (n = 11)). An aqueous solution of N-acetyl-L-cysteine (50 mg/rat/day) as a typical example of the compound of the present invention was administered to the groups A and B. The body weight, blood glucose level and nerve conduction velocity were measured every 2 weeks and compared among the groups. The nerve conduction velocity was measured by stimulating the left sciatic nerve at the popliteal portion and the posterior tibial nerve at the lateral malleolus portion under ether anesthesia, obtaining evoked electromyograms from the plantar web space, and recording compound muscle action potentials (CAMP). From this, the rise time thereof was determined; the proximal to distal distance was divided by the latency difference to calculate the conduction velocity. Table 2 shows the constitution of each group.

[0047]

[Table 2]

List of Construction of Each Group

Group	Diabetes	N-Acetyl cysteine	Number of Rats
A	+	+	13
B	-	+	11
C	+	-	12
D	-	-	11

[0048]

Results:

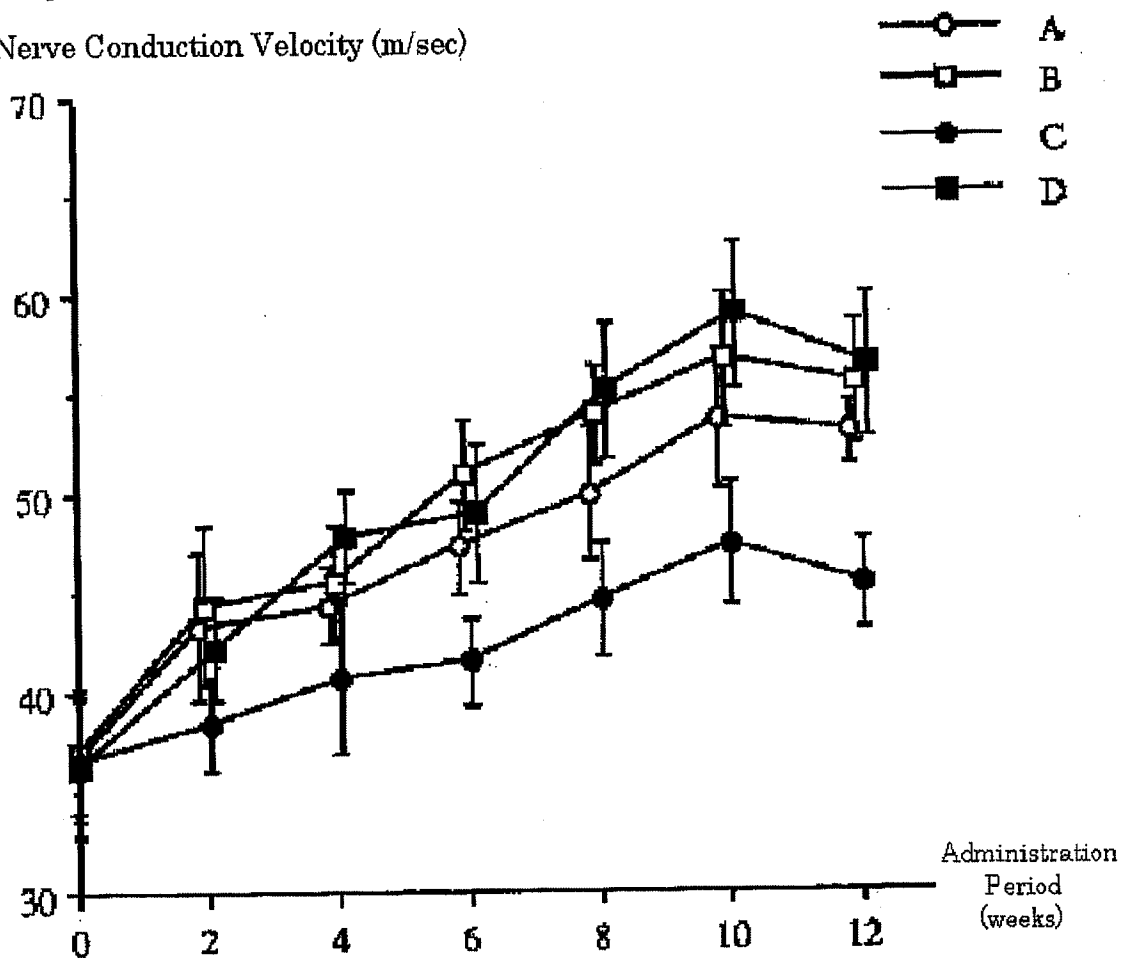
(1) Nerve Conduction Velocity

Fig. 1 shows the time course of nerve conduction velocity of each group in the present experiment.

[0049]

[Fig. 1]

Nerve Conduction Velocity (m/sec)



[0050]

The nerve conduction velocity of the groups given N-acetyl-L-cysteine as a typical example of the compound of the present invention (groups A and B) was maintained to the same extent as

that of the control group (group D) and was significantly higher than that of the diabetic group not given N-acetyl-L-cysteine (group C). Fig. 1 shows that the compound of the present invention suppresses a reduction in nerve conduction velocity in the diabetic rats and therefore will have the effect of preventing, treating or improving peripheral neuropathy.

[0051]

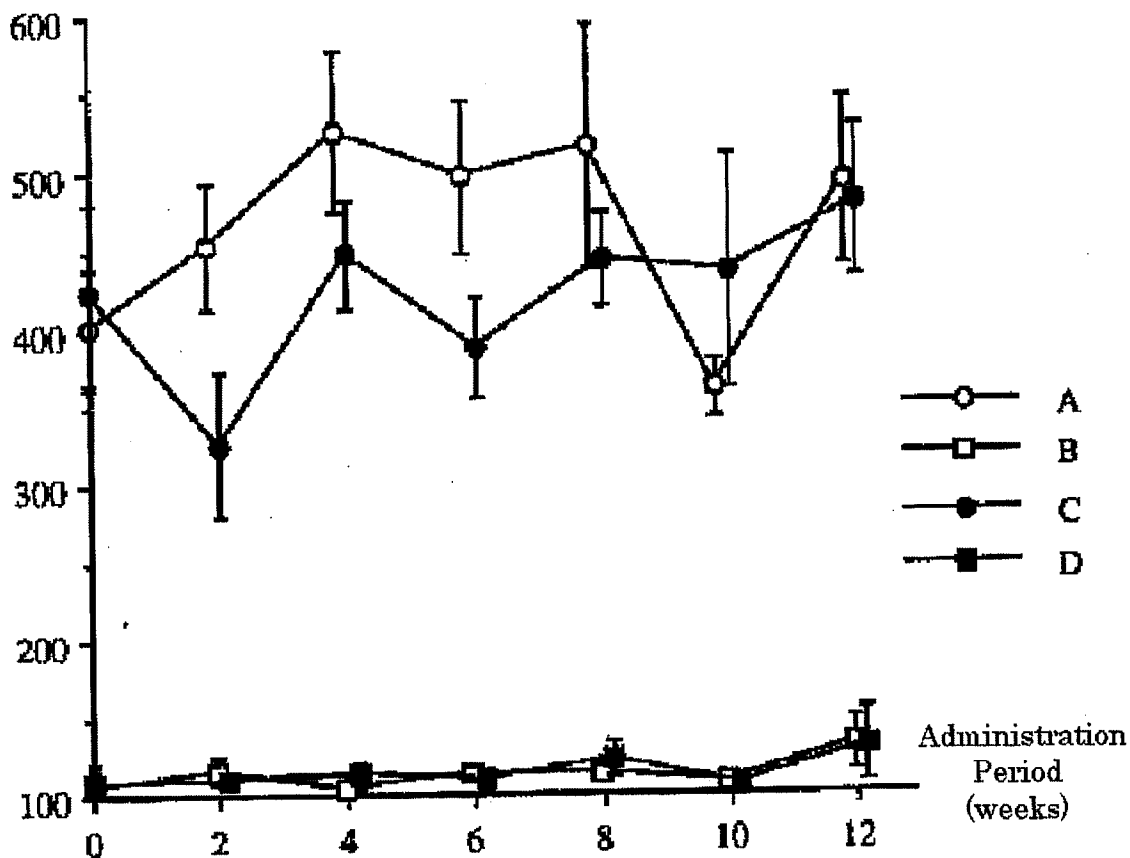
(2) Blood Glucose Level

Fig. 2 shows the time course of blood glucose level of each group in the present experiment.

[0052]

[Fig. 2]

Blood Glucose (mg/dl)



[0053]

As shown in Fig. 2, the blood glucose level of the diabetic groups (groups A and C) was significantly higher than that of the non-diabetic groups (groups B and D), and the administration of N-acetyl-L-cysteine as a typical example of the compound of the present invention did not influence blood glucose level. These results suggest that the compound of the present invention improves nerve conduction velocity through another mechanism not based on the improvement of diabetes; one probable mechanism is

that the radical scavenging action of the compound (I) of the present invention takes part in the improvement of the velocity.

[0054]

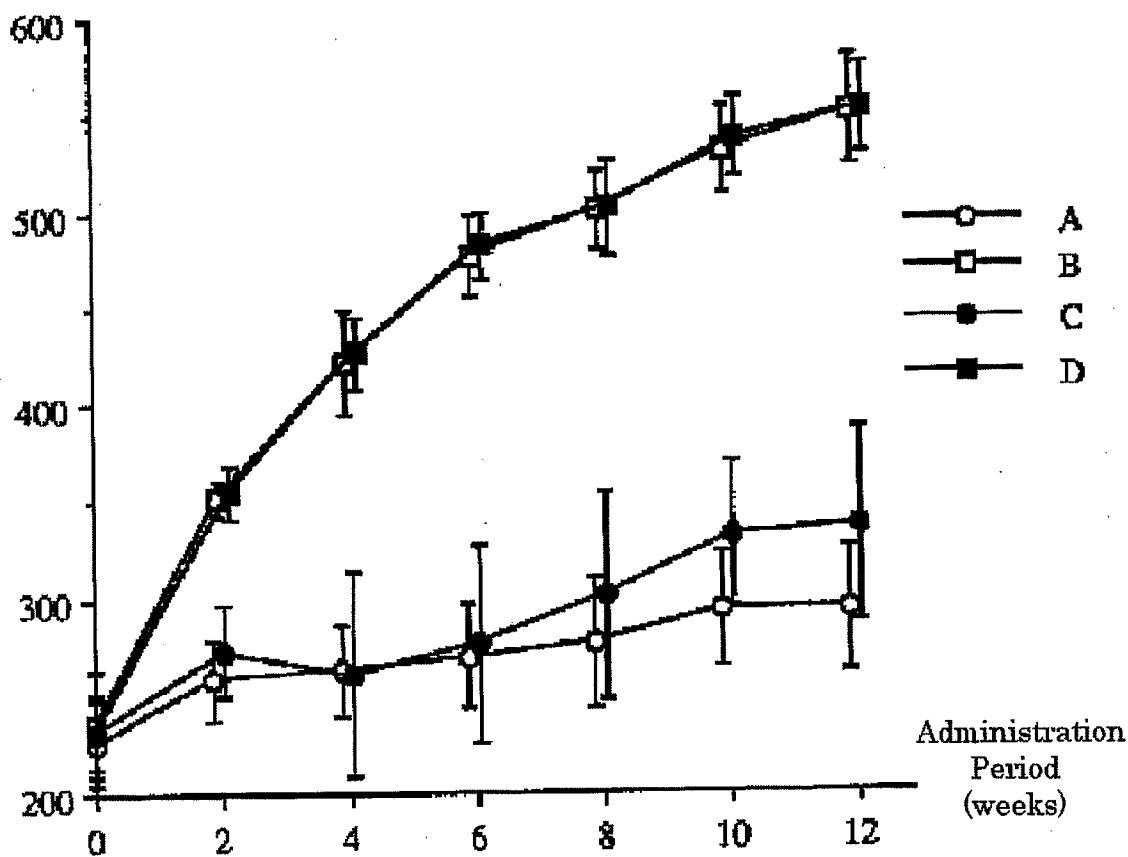
### (3) Body Weight

Fig. 3 shows the time course of body weight of each group in the present experiment.

[0055]

[Fig. 3]

Body Weight (g)



[0056]

As shown in Fig. 3, body weight increased with time in the groups given N-acetyl-L-cysteine, and no toxicological change was observed.

[0057]

[Brief Description of the Drawings]

[Fig. 1]

Fig. 1 is a graph comparing the time courses of nerve conduction velocity in the groups. (The velocity is presented as a mean  $\pm$  standard deviation in each group.)

[Fig. 2]

Fig. 2 is a graph comparing the time courses of blood glucose level in the groups. (The level is presented as a mean  $\pm$  standard deviation in each group.)

[Fig. 3]

Fig. 3 is a graph showing the time courses of body weight in the groups. (The weight is presented as a mean  $\pm$  standard deviation in each group.)

Continuation from the front page

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>    Identification Symbol    Internal File No.    FI Technical Field

A 61 K 31/195    ACL